

LA VACCINATION DANS LA GESTION DES MALADIES VECTORIELLES : RÔLES ET RÉPONSES DE L'INDUSTRIE DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE.

VACCINATION IN THE MANAGEMENT OF VECTOR-BORNE DISEASES : ROLES AND ANSWERS OF VETERINARY MEDICINE INDUSTRY.

Par Bertrand RIDREMONT⁽¹⁾, Arnaud BOLON⁽²⁾, Laure POINCELOT⁽³⁾, Fabienne COURNARIE⁽⁴⁾
(Communication présentée le 29 janvier 2015)

RÉSUMÉ

La vaccination constitue un des outils de lutte contre les maladies vectorielles animales. L'industrie du médicament vétérinaire est souvent impliquée dans la conception et la mise à disposition de vaccins destinés à la prévention de maladies vectorielles chroniques (leishmaniose) ou émergentes (Fièvre Catarrhale Ovine, maladie de Schmallenberg). La coopération de l'industrie avec des experts ou institutions scientifiques et avec les organisations gouvernementales est essentielle dans la coordination et la gestion de ces maladies : des exemples de réseaux et de partenariats sont abordés ici. La réalisation de vaccins contre ces maladies vectorielles demande en général sept à dix ans voire plus, mais dans le cas de maladies émergentes, un vaccin peut être développé en quelques mois et rendu disponible sur le terrain grâce à des formes spécifiques d'autorisation délivrées par l'Agence du médicament. Les conséquences pour l'industrie pharmaceutique vétérinaire sont discutées, aussi bien en terme scientifique qu'économique (retour sur investissement). Enfin, de nombreuses initiatives sont prises par l'industrie pharmaceutique pour favoriser les collaborations dans un esprit d'innovation ouverte afin de faire émerger les innovations de demain.

Mots-clés : maladies vectorielles, vaccination, émergence, recherche et développement en produits biologiques, partenariats, innovation ouverte.

SUMMARY

Vaccination is an option among the different tools against animal vector-borne diseases. The animal health care industry is often involved in manufacturing vaccines to prevent enzootic diseases (as leishmaniosis) or emerging diseases (as Blue Tongue and Schmallenberg diseases). Cooperation with scientific experts or institutes and governmental organizations is quite essential to coordinate management of such vectorial diseases : examples of networks in terms of research and field application are mentioned. The development of vaccines by the healthcare companies generally takes 7 to 10 years, sometimes more, but, in case of emerging diseases, could be achieved within a few months, with fast availability of such vaccines on the field due to special authorization. Then issues for the pharmaceutical companies are discussed, either on a scientific (R and D) basis or on an economical point of view (Return On Investment). Finally, numerous initiatives are taken by the pharmaceutical industry to favor collaborations in a spirit of open innovation for tomorrow's innovations.

Key words : vector-borne diseases, vaccination, emergence, biological research and development, partnerships, open innovation

(1) Directeur Technique de la Business Unit Ruminants, MSD Santé Animale, Angers Technopôle, 49071 BEAUCOUZE – Pdt GT antibiothérapie SIMV, Membre Copil RFSA
Mel : bertrand.ridremont@merck.com

(2) Responsable Technique Ruminants France, Merial, 29 avenue Tony Garnier, 69007 LYON. Mel : arnaud.bolon@merial.com

(3) Responsable Technique - Animaux de Compagnie, VIRBAC, Espace Azur Mercantour - 3^{ème} rue LID 06510 CARROS. laure.poincelot@virbac.com

(4) Directeur des Relations Extérieures, SIMV, 50 rue de Paradis, 75010 PARIS. f.cournarie@simv.org

INTRODUCTION

Les maladies à transmission vectorielle sont des maladies dont l'agent pathogène (virus, bactérie ou parasite) est transmis d'un individu infecté (un hôte vertébré : homme ou animal) à un autre par l'intermédiaire d'un arthropode (insecte, tique) hématophage (Tran *et al.* 2005). Nombre de maladies émergentes, du fait notamment des changements écologiques (réchauffement climatique, modification des systèmes) sont des maladies à transmission vectorielle (Tran *et al.* 2005).

En janvier 2010, une réflexion menée par le Réseau Français de Santé Animale (RFSA), constitué d'experts scientifiques, de vétérinaires et des laboratoires pharmaceutiques a établi les deux types suivants de menaces :

- les menaces potentielles, lorsque le risque de l'introduction de la maladie sur le territoire national est impossible à évaluer. Ce fut le cas de l'introduction du sérotype 8 du virus de la fièvre catarrhale ovine (FCO) au cœur de l'Union Européenne ;
- les menaces avérées lorsque ce risque est élevé du fait de la présence de la maladie dans des pays limitrophes. Dans ce cas, le risque est épidémiologique, par exemple, pour la FCO due à certains sérotypes du virus ou enzootique, pour l'anaplasmose, l'ehrlichiose.

La détection précoce des premiers foyers de ces maladies exige deux conditions :

- l'identification des premiers signes cliniques par le vétérinaire avec une sensibilisation préalable des éleveurs et vétérinaires, comme pour la FCO (Charbonnier & Launois, 2009) ;
- des outils de diagnostic spécifiques des menaces avérées : la collaboration entre la recherche publique et différents laboratoires spécialisés dans le diagnostic vétérinaire a permis, par exemple pour la FCO, de proposer des trousse de diagnostic virologique moléculaire sensibles, spécifiques et peu coûteuses (Zientara, 2012).

Les outils de lutte contre les maladies vectorielles font appel à de nombreux domaines complémentaires :

- des mesures sanitaires comme la restriction de mouvements d'animaux,
- une veille sanitaire qui consiste dans le renforcement de la vigilance par la mise en place de systèmes d'alerte efficaces (Rodhain, 2013),
- l'utilisation potentielle d'insecticides dans la lutte antivectorielle, sur la base des autorisations de mise sur le marché (AMM) de spécialités autorisées sur le marché national, comme les pyréthroïdes de synthèse sous forme de solution *pour-on* pour les bovins ou de collier pour les chiens, et des avis éclairés d'experts des agences compétentes (Anses, 2011),
- le recours à une vaccination souvent d'urgence, nécessitant la mise en place d'un dispositif d'anticipation adapté.

La mise au point d'un vaccin demande normalement de sept à dix ans, voire plus, comme pour la leishmaniose. Lors de l'émergence de nouvelles maladies vectorielles pour lesquelles aucun vaccin n'est encore disponible (FCO provoquée par le sérotype 8 et maladie de Schmollenberg), les processus d'élaboration, de développement, de production à grande échelle et de commercialisation du vaccin sont accélérés et le délai est réduit à quelques mois après l'isolement de l'agent pathogène ; cette accélération est rendue possible par le travail en réseau. Dans les cas de la FCO de sérotype 8 et des récentes infections virales émergentes en France, les vaccins sont souvent de conception classique par inactivation de virus entiers. Des vaccins de nouvelle génération (vaccins recombinés, vaccins en sous-unités) et notamment, des vaccins capables de différencier les anticorps post-infectieux des anticorps post-vaccinaux, sont susceptibles d'être mis au point dans les prochaines années (Zientara *et al.*, 2012).

Enfin, l'industrie pharmaceutique est aujourd'hui à l'origine de différentes initiatives pour favoriser les partenariats, qu'ils soient public-privé ou privé-privé afin de faire émerger les innovations de demain.

LES STRATÉGIES DE DÉVELOPPEMENT ET DE MISE A DISPOSITION DES VACCINS PAR LES INDUSTRIELS

Le Ministère en charge de l'Agriculture a publié l'arrêté du 29 juillet 2013, relatif à la définition des dangers sanitaires de première et deuxième catégories pour les espèces animales. Il a suivi en cela les avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), l'un de juin 2012, sur la hiérarchisation de 103 maladies animales présentes dans les filières ruminants, équidés, porcs, volailles et lapins en France métropolitaine et l'autre de janvier 2012, sur les risques d'introduction et de diffusion d'agents pathogènes exotiques en France métropolitaine. La FCO, la peste équine, la fièvre de la vallée du Rift sont classées en première catégorie (JORE, 2013). Les maladies connues qui ne sont pas listées sont considérées comme peu dangereuses pour la santé humaine ou le risque économique des exploitations. De nombreuses maladies ne sont pas classées dans les dangers sanitaires de première ou deuxième catégorie, comme la leishmaniose.

Maladies non dangereuses

Pour ces maladies, les laboratoires pharmaceutiques fabriquent un vaccin en fonction des besoins identifiés sur le terrain, de sa faisabilité ainsi que des ventes envisagées à moyen et long termes. Comme pour un médicament classique, la réalisation d'un dossier d'AMM complet demande généralement au minimum cinq ans. Le vaccin est ensuite librement commercialisé.

Maladies dangereuses

Vaccins de technologie connue

Il n'existe pas actuellement de vaccin en Europe contre, par exemple, les sérotypes exotiques de la FCO autres que les sérotypes 1, 2, 4, 8 et 9. Le besoin est nul dans l'état actuel de l'épidémiologie mais peut exploser à l'occasion de l'introduction d'un nouveau sérotype en Europe, comme l'a été le FCO8. Les premières étapes de la réalisation d'un vaccin doivent alors être anticipées si la maladie est due à un pathogène ou à un sérotype contre lequel le vaccin à réaliser est de technologie connue. C'est le cas pour certains sérotypes de la FCO qui ont déjà fait l'objet de recherche et de mise au point par les industriels. Mais la probabilité d'apparition de la maladie étant faible, les laboratoires ne vont pas jusqu'au terme de la réalisation du vaccin.

Vaccins de technologie inconnue

Par exemple, la peste porcine africaine est jusqu'à présent absente du territoire français, même si elle s'est propagée en Europe. Aucune solution vaccinale n'est actuellement disponible pour la prévenir. Seul un partenariat entre établissements publics et privés permettrait d'avancer dans la recherche d'un vaccin, les voies à explorer étant nombreuses avant d'envisager la réalisation d'un outil vaccinal.

Maladies avec vaccins enregistrés à l'étranger

Pour la peste équine, il existe des vaccins vivants enregistrés en Afrique du Sud, qui pourraient être importés en cas de besoin. Mais se pose la question des différences de standards avec certaines réglementations non européennes. On l'a vu avec la FCO : l'utilisation en Corse du vaccin vivant sud-africain a probablement entraîné la diffusion du sérotype 16 par insuffisance de son atténuation (Savini, 2008). Le recours à des vaccins enregistrés à l'étranger nécessite de mettre ces produits aux standards d'enregistrement européens.

Maladies avec vaccins enregistrés en France

Pour la FCO, un vaccin existe pour les sérotypes 1, 2, 4, 8 et 9. La France est actuellement indemne de FCO et une nouvelle entrée d'un de ces sérotypes pourrait amener à mettre en place un plan de vaccination. Cependant, la remise en production de virus non produits de façon régulière impose au minimum un délai incompressible de trois mois, auquel s'ajoutent les mêmes délais incompressibles de la période de contrôle. Des prises de risques peuvent être assumées par l'industriel ou l'administration en simplifiant ou réduisant les contrôles : le laboratoire décide d'anticiper la formulation d'un vaccin à partir d'un antigène n'ayant pas subi toutes les phases de contrôle. Par exemple, dans le cas de l'extrême urgence de la fièvre aphteuse, l'administration a effectivement accepté l'utilisation sur le terrain d'un vaccin formulé à partir d'un antigène contrôlé mais le produit fini n'a pas subi, avant sa mise à disposition sur le terrain, tous les contrôles prévus dans l'AMM.

Pour ces vaccins, déjà enregistrés en France, une anticipation de leur production est envisageable si l'industriel accepte le risque de perdre sa production, au cas où ils ne seraient pas achetés par la France et utilisés avant leur date de péremption. Ce risque peut aussi être partagé en mettant en place un système de banques :

- une banque d'antigènes : la durée de conservation est généralement de plusieurs années mais il faut passer par la phase de formulation avant son utilisation ;
- une banque de vaccins : le produit est immédiatement disponible mais la durée de conservation est en principe plus courte que pour les antigènes et le coût en cas de non utilisation est plus élevé.

Pour répondre aux maladies émergentes, il est indispensable de nouer des liens entre toutes les parties prenantes de la santé animale : laboratoires pharmaceutiques, vétérinaires, éleveurs, administration, laboratoires de référence, organismes de recherche et organismes de surveillance de la population vectorielle.

RÉACTIVITÉ DE L'INDUSTRIE DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE FACE À UNE NOUVELLE MALADIE VECTORIELLE INCONNUE : CAS DE LA MALADIE DE SCHMALLENBERG

Une course contre la montre face à l'infection

La maladie de Schmallenberg, maladie émergente se traduisant notamment par des formes congénitales principalement chez les bovins et ovins, est due à un orthobunyavirus (SBV) identifié en novembre 2011 en Allemagne. Elle est reconnue pour la première fois dans l'Est de la France à la fin de janvier 2012 et au 16 février, 152 élevages de 25 départements sont affectés (DGAL, 2012a). Dès la fin de février, la DGAL précise les modalités de surveillance clinique à mettre en œuvre (DGAL, 2012b). Au cours de l'année 2012, près de 4.000 exploitations sont atteintes sur la quasi-totalité du territoire (Dominguez et al, 2013).

Une mobilisation des professionnels

Dès la fin de janvier 2012, le RFSA est mandaté par le Ministère chargé de l'agriculture afin de mettre au point, dans les meilleurs délais, un test sérologique et un vaccin adapté. Il fait le point en urgence sur les besoins de recherche et les actions à entreprendre :

- diagnostic sérologique : développement d'un test ELISA,
- connaissance de la physiopathologie par la création de modèles d'infections expérimentales (Anses),
- données épidémiologiques dans les élevages atteints avec enquête rétrospective des groupements techniques vétérinaires (GTV) et collecte de données par la fédération nationale des groupements de défense sanitaire (GDS France),

- réalisation rapide d'un vaccin par les laboratoires pharmaceutiques, développement et évaluation d'un vaccin recombiné contre le SBV (Institut national de la recherche agronomique, INRA),
- compétence et bio-écologie des vecteurs (tiques, *Culicoides*...) dans les foyers (Centre de coopération internationale en recherche agronomique, CIRAD).

Réalisation et évaluation de vaccins contre le SBV

Les vaccins déployés le plus rapidement possible sont classiquement de type inactivé. Si le besoin à terme d'une vaccination est confirmé, une deuxième génération de vaccins dits synthétiques est mise au point, la technologie de recombinaison présentant l'avantage d'assurer la distinction entre animaux vaccinés et infectés. Les échanges avec l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) permettent l'octroi d'une AMM avec circonstances exceptionnelles, plus rapide que l'obtention d'une procédure d'enregistrement de type ATU (Autorisations temporaires d'utilisation) qui comprend deux étapes :

- un dossier préliminaire contenant des données sur les aspects innocuité et efficacité afin d'obtenir l'autorisation de commercialisation,
- un dossier complémentaire fournissant des données supplémentaires selon une liste de questions assortie d'un échéancier, pour parvenir à l'AMM, selon le processus classique d'autorisation.

En France, deux vaccins inactivés contre le SBV obtiennent leur AMM respectivement le 27 juillet et le 5 août 2013 : Bovilis® SBV (MSD Santé Animale) et SBVvax® (Merial). Ces résultats mettent en évidence la capacité des entreprises du médicament vétérinaire à mettre en place des conditions très rapides d'obtention de solutions vaccinales.

Dans le cas du vaccin commercialisé par MSD Santé Animale, les premiers résultats de protection vaccinale en laboratoire (épreuves virulentes chez des veaux et agneaux vaccinés) sont présentés lors du 6^{ème} Congrès Epizone sur le SBV en juin 2012 (Moulin *et al.* 2012). La réalisation de ce vaccin n'a demandé que 10 mois contre 19 dans une situation similaire qui est la réponse vaccinale à l'émergence du sérotype 8 du virus de la FCO (Bovilis® FCO 8). Le gain de temps réalisé est dû à la mise en place en parallèle des processus de recherche, de développement, d'enregistrement et de production. Par ailleurs, des partenariats sont menés avec divers instituts de renommée internationale : Friedrich Loeffler Institute (Allemagne), Central Veterinary Institute (Pays-Bas), CReSA (Espagne), Elizabeth Macarthur Agriculture Institute (Australie). Le vaccin Bovilis® SBV obtient également l'autorisation de mise sur le marché au Royaume-Uni dès le mois de mai 2013. En France, seul le vaccin Merial est commercialisé aujourd'hui.

Si les espèces cibles (bovins et ovins), les indications d'utilisation, les protocoles de primovaccination et le moment de l'installation de l'immunité sont définis, la durée de celle-ci n'a pas été établie, compte-tenu des longs délais imposés par le processus de mise au point, et tout rappel devra être validé par le vétérinaire responsable, en tenant compte de la situation épidémiologique locale.

Une vaccination à très faible taux de pénétration en élevage

Des enquêtes sérologiques montrent un niveau hétérogène de séroconversion dans les cheptels infectés (Gache *et al.* 2013), avec une variabilité importante selon les bovins et les ovins.

La surveillance de l'infection par le virus Schmallenberg est déployée par la DGAL en concertation avec la Plateforme nationale d'épidémiosurveillance en santé animale (ESA) dès janvier 2012 et se poursuit sous l'égide de GDS France et, de manière allégée, depuis le 1^{er} septembre 2013. Un net ralentissement des foyers cliniques avec formes congénitales est observé, 108 élevages étant seulement atteints au 15 août 2014 selon le bilan de GDS France. Il est probable que le niveau d'immunité des troupeaux acquis lors de la première vague de la maladie (2012-2013) a limité l'incidence des cas cliniques observés en 2014.

L'impact économique de cette maladie non réglementée est par ailleurs modéré (Collin, 2013). En France métropolitaine, presque tous les départements sont touchés et le pic de l'épizootie est dépassé. La gravité de la maladie et l'impact économique direct sont relativement limités (Anses, 2014). Malgré la forte variabilité des niveaux d'atteinte, les impacts sont faibles en 2012 pour la majorité des cheptels touchés (Institut de l'Élevage, 2012). De même, le SBV n'est pas été à l'origine d'une augmentation significative des avortements de fin de gestation en élevage bovin au cours du 2^{ème} semestre 2011 (Bronner *et al.* 2012).

Contrairement à la FCO en 2007, aucune campagne de vaccination obligatoire n'est décidée par les pouvoirs publics, la vaccination reposant sur une démarche volontaire de l'éleveur dont la décision de vacciner doit idéalement être prise avec son vétérinaire traitant.

Perspectives sur la vaccination contre le SBV

Selon un récent rapport d'expertise de l'Anses en 2014, en l'absence d'un recours assez large à la vaccination, le risque de persistance du SBV en France paraît élevé. Une tendance à un certain équilibre de type enzootique, à variations saisonnières et/ou à l'apparition pluriennale de pics épizootiques, est probable. Deux scénarios sont possibles en France : le schéma de vaccination facultative, librement décidée par chaque éleveur, apparaît le plus probable, mais son efficacité est difficile à apprécier car le pourcentage d'animaux qui seront effectivement protégés est imprévisible. Le second scénario consiste en une vaccination collective au plan régional ou local. Le maintien d'une surveillance telle qu'elle est envisagée à partir

du 1^{er} septembre 2013, avec quelques adaptations, permettra de suivre l'évolution et la propagation du SBV.

En conclusion, il est probable que la vaccination reste très ponctuelle : en fonction notamment de vagues de virus au niveau local en relation avec l'activité vectorielle, de l'impact sanitaire et économique de la maladie, particulièrement sur la reproduction des femelles (surveillance des indicateurs, notamment sur les jeunes femelles bovines ou ovines).

Toutefois, cet exemple est une démonstration de la mise à disposition dans des délais très courts, par l'industrie du médicament vétérinaire, de vaccins adaptés.

RÉACTIVITÉ DE L'INDUSTRIE DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE FACE À UNE MALADIE ÉMERGENTE CONNUE : EXEMPLE DE LA FIÈVRE CATARRHALE OVINE ⁽²⁾

La fièvre catarrhale ovine sérotype 8 (FCO8) est apparue en France métropolitaine en août 2006. Ce sérotype était complètement inattendu étant donnée la présence dans le Sud de l'Europe des sérotypes 2, 4, 9 et 16. Des vaccins inactivés sont alors disponibles contre les sérotypes 2 et 4 et de nouvelles études, particulières à ce sérotype 8 étaient nécessaires. En 18 mois, plusieurs industriels sont capables de proposer des vaccins inactivés contre ce virus et des campagnes de vaccination de masse chez les ruminants sont ordonnées par le gouvernement. Ce délai extrêmement court a supposé des prises de risque à différentes étapes du processus de mise au point et production. Ces vaccins sont enregistrés selon une procédure d'ATU qui impose trois volets : qualité, innocuité et efficacité.

Dossier qualité

Il consiste à décrire précisément toutes les matières premières servant à la fabrication du vaccin et les étapes du processus de fabrication.

Souche virale

En provenance d'un foyer, la souche est prise en main par le laboratoire de virologie. Après différents passages sur animaux et sur cellules, un lot de semences primaires (Master Seed) est constitué, à partir duquel sont constitués tous les lots de vaccin. Des contrôles poussés sont menés sur ce lot afin de démontrer l'absence d'autres bactéries et virus, c'est-à-dire la pureté totale du Master Seed. Ces contrôles étant parfois longs, les étapes suivantes débutent au risque de devoir repartir sur un autre Master Seed en cas de présence d'agents contaminants.

Culture virale

De petits volumes d'antigènes sont fabriqués avant de réaliser des lots pilotes en phase de pré-industrialisation. En utilisant

les paramètres de culture déjà connus des sérotypes autres que le sérotype 8, on vérifie qu'ils sont bien applicables à la culture du FCO8.

Inactivation

La technique d'inactivation du sérotype 8 est l'inactivation par contact avec la Binary Ethylenimine (BEI). Bien qu'elle soit la même que celle appliquée pour l'inactivation des autres sérotypes déjà travaillés, la démonstration de son efficacité dans l'inactivation de ce sérotype reste un chapitre incontournable du dossier réglementaire. La cinétique d'inactivation doit démontrer que la totalité du virus est inactivé au bout des 2/3 du temps de contact avec la BEI. Une méthode robuste du contrôle permet d'évaluer la fiabilité de l'inactivation et la répétabilité du résultat.

Purification

Cette phase permet d'éliminer toutes les particules qui ne sont pas des virions : débris cellulaires, protéines virales, matériel génétique, métabolites cellulaires etc. En fin de fabrication, on obtient l'antigène viral concentré. Si le virus vivant est facilement titré en mesurant l'effet cytopathique de différentes dilutions sur des cultures cellulaires, ce n'est plus le cas pour du virus inactivé. Or il est important de connaître la quantité d'antigène à mettre dans le vaccin afin d'obtenir une réponse immunitaire constante chez l'animal. Au début du développement, avant inactivation, les quantités d'antigène viral dans le vaccin sont exprimées en titre infectieux, puis en concentrations de la protéine VP2, protéine structurale du virus FCO, mesurées par une méthode de dosage immunologique. Enfin, la BEI étant toxique pour l'animal, le fabricant doit démontrer l'absence de résidus, après la phase de purification de l'antigène.

Innocuité

L'étude de l'innocuité (surdose, doses répétées) ne fait pas appel à une technique complexe mais requièrent du temps. Le vaccin est injecté à dose normale trois fois à 15 jours d'intervalle et un suivi clinique est effectué. Cette étude dure au minimum six semaines et monopolise les animaleries. Elle est effectuée après l'étude de l'efficacité, une fois connue la dose d'antigène du vaccin final. L'équipe R&D peut aussi faire le choix de lancer l'étude de l'innocuité en parallèle avec celle de l'efficacité en prenant le risque de les réaliser avec un vaccin qui sera différent du vaccin final. Une autre prise de risque est de ne pas vérifier l'innocuité chez la femelle gestante. Cette étude n'est pas indispensable pour l'obtention d'une ATU mais est nécessaire pour faciliter l'utilisation du vaccin dans une campagne de vaccination de masse. Elle est menée dans un deuxième temps et l'industriel doit anticiper de bons résultats puisque la composition du vaccin reste figée pour toute la durée de vie du produit. L'innocuité est vérifiée pour chaque espèce

(2) Arnaud BOLON : Merial

pour laquelle le vaccin a une indication.

Efficacité

L'étude de l'efficacité est contraignante : utilisation des espèces animales auxquelles le vaccin est destiné, installations confinées imposées par la manipulation du virus, longs délais de réalisation. Le préalable est la mise au point d'un modèle d'épreuve décrit ci-dessous. Puis différentes méthodes permettent de déterminer la dose minimale protectrice et de démontrer l'efficacité vaccinale.

Modèle d'épreuve

Il faut d'abord, pour l'équipe R&D récupérer une souche virale chez un animal infecté, de préférence différente de la souche vaccinale. Obtenu la plupart du temps en petite quantité, ce matériel viral doit être amplifié par inoculation sur animal sain. La récolte de sang en phase de virémie maximale permet de stocker une grande quantité de souche d'épreuve.

Dans un deuxième temps, on recrée la maladie en inoculant la souche d'épreuve à des animaux indemnes et séronégatifs vis-à-vis de la FCO. S'ils présentent alors des signes cliniques de FCO et une virémie, on peut mesurer l'efficacité du vaccin, (Hamers, 2009).

Essais d'efficacité

Une fois le modèle d'épreuve validé, un essai d'efficacité est réalisé avec différentes doses d'antigène. Les doses d'adjuvant, le volume, la voie d'administration sont définis à partir de l'expérience acquise lors de la phase de constitution d'une formule vaccinale pour le développement des autres sérotypes, réalisée antérieurement. Le protocole réalisé sur animaux permet de définir la dose minimum protectrice, puis la dose d'antigène du produit final. Les essais sont longs et coûteux. Après vaccination des animaux, un délai de trois semaines est nécessaire pour que l'immunité se mette en place et l'épreuve virale est effectuée. Le suivi des symptômes et de la virémie dure une quinzaine de jours supplémentaires. Chaque essai d'efficacité dure en tout au moins six semaines. Plusieurs protocoles sont testés, notamment la nécessité de faire une ou deux injections à trois semaines d'intervalle ou d'injecter une dose plus importante en une seule fois (Eschbaumer, 2009). Chaque espèce de destination doit subir l'épreuve virale. Pour les vaccins contre le FCO8, une étude avec vaccination et épreuve virale chez les chèvres (hors AMM) est menée en collaboration avec l'Anses (Bréard *et al.* 2011).

L'obtention de l'ATU n'impose pas d'évaluer la durée de l'efficacité. Cette évaluation dure plus d'un an et l'industriel prend le risque de choisir une composition de vaccin, qui ne permet pas forcément d'avoir une durée d'immunité suffisante.

En conclusion, même incomplet par rapport à un dossier d'AMM, le dossier réglementaire requis pour l'obtention d'une

ATU est important. Pour ce faire, l'industriel doit réaliser un grand nombre d'essais en laboratoire et chez les animaux et leur durée est incompressible. À chaque étape, il peut décider de prendre le risque financier d'engager l'étape suivante sans attendre le résultat de la précédente, au risque de devoir reprendre les études ultérieurement.

RÉALISATION D'UN VACCIN CONTRE LA LEISHMANIOSE CANINE ⁽³⁾

La leishmaniose, due à *Leishmania infantum*, est une maladie vectorielle parasitaire zoonotique, localisée autour du bassin méditerranéen. Elle affecte principalement le chien, mais aussi l'Homme. Chez le chien, elle est mortelle et délicate à prendre en charge par les vétérinaires.

Pour lutter contre cette maladie, il existe deux moyens complémentaires, la protection anti-vectorielle et la vaccination, avec le vaccin CaniLeish[®]. Sa mise au point a demandé une vingtaine d'années. Le processus commence en 1993 avec le dépôt d'un brevet par l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) et aboutit en 2011 à l'obtention d'une AMM européenne par Virbac. Le point de départ est l'invention brevetée de l'IRD : l'équipe de Jean-Loup Lesmere conçoit un milieu de culture simple et complètement défini sans cellule ni sérum dans lequel *Leishmania infantum* effectue l'ensemble de son cycle de développement *in vitro* (Moreno *et al.* 2012). Cette innovation permet des recherches plus aisées sur la composition en antigènes de *Leishmania* ; les protéines apparaissant dans ce milieu sont nommées protéines excrétées-sécrétées ou *excreted-secreted proteins* (ESP). car elles sont toutes produites par *Leishmania infantum*.

L'IRD s'associe avec BVT (BioVetoTest) pour explorer l'utilisation potentielle de ces ESP dans le diagnostic et dans la vaccination. Les recherches confirment que les ESP, protéines parasitaires solubles, exercent des fonctions variées aux différents stades de développement des *Leishmania*. Elles contribuent notamment à l'infection des cellules cibles de l'hôte par le parasite, à la multiplication du parasite et à la modulation de la réponse immunitaire de l'hôte. (Moreno *et al.* 2012)

L'IRD et BVT produisent des prototypes, associant les ESP et le muramyl dipeptide (MDP) comme adjuvant. Ils conduisent des essais expérimentaux et des essais de terrain, à petite échelle certes, mais qui confirment l'induction d'une réponse immunitaire cellulaire protectrice. Pour leurs essais, l'IRD et BVT s'entourent de spécialistes de la leishmaniose canine en France, comme Gilles Bourdoiseau de l'École Nationale Vétérinaire de Lyon. (Lemesre *et al.* 2007)

Les essais sont prometteurs, mais il faut pouvoir les transposer à l'échelle industrielle, fabriquer un vaccin avec une composition parfaitement identifiée et le soumettre à des études d'efficacité et de sécurité permettant d'obtenir une AMM.

(3) Laure POINCELOT : Virbac

Lorsque BVT devient une filiale de Virbac en 2003, les équipes de recherche et développement de Virbac apportent leurs connaissances et leur savoir-faire dans le choix de l'adjuvant, le QA21, et dans la définition des quantités nécessaires en ESP et en cet adjuvant. Le QA21 est une fraction purifiée de *Quillaja Saponaria* (Quill-A), adjuvant de la famille des saponines. (Moreno *et al.* 2014) Il est utilisé depuis des années par Virbac dans Leucogen® et possède la capacité de stimuler l'immunité cellulaire. Une fois le vaccin formulé, les études expérimentales d'efficacité proprement dites commencent avec des épreuves de challenge. La vaccination par CaniLeish® induit une immunité cellulaire protectrice contre la leishmaniose chez le chien. (Moreno *et al.* 2012 ; Martin *et al.* 2014 ; Moreno *et al.* 2014). La dernière étape est l'étude d'efficacité de terrain. Elle dure deux ans et porte sur 80 chiens répartis en deux sites réputés pour leur pression parasitaire extrême, Naples et Barcelone. CaniLeish® réduit par quatre le risque de développement d'une maladie clinique chez le chien. (Oliva *et al.* 2014)

Au cours de ce long processus, le risque d'échec existe à chaque étape. Les moyens humains, techniques et financiers investis ont permis d'arriver à un produit fini avec succès. L'élaboration du vaccin CaniLeish® est le résultat d'un travail de collaboration entre la médecine humaine et la médecine vétérinaire, entre les instituts publics et les laboratoires privés. Les avancées faites sur la caractérisation des protéines de *Leishmania infantum* sont aussi profitables pour avancer dans le projet d'un vaccin contre la leishmaniose chez l'Homme.

LES ENGAGEMENTS DE L'INDUSTRIE POUR L'INNOVATION EN VACCINOLOGIE (4)

La vaccinologie est historiquement un domaine français d'excellence. En chiffre d'affaires de l'industrie du médicament et réactif vétérinaires en France, elle représente la première classe thérapeutique (21% du chiffre d'affaires).

La France est le premier pays en matière de recherche et de fabrication de médicaments et de réactifs en Europe avec 50 sites industriels dont de nombreux centres de recherche et un investissement important des entreprises en R&D (10 à 12 % de leur chiffre d'affaires). L'un des atouts majeurs de la France pour les questions de santé animale tient à la densité de ce maillage industriel, à ses compétences scientifiques et techniques reconnues et à la capacité des laboratoires de s'engager dans la réalisation et la gestion de projets en réseaux et à l'international.

La stratégie actuelle

L'innovation naît de la confrontation d'expertises de secteurs différents, on parle d'*Open innovation* ou d'innovation ouverte. L'innovation ouverte postule qu'il est plus efficace et rapide, de partager le savoir d'une entreprise avec d'autres entreprises

ou laboratoires de recherche publique dans l'objectif de raccourcir le temps de mise sur le marché d'un produit ou d'une solution innovante.

Ainsi, porteurs des innovations de demain, les partenariats, qu'ils soient public-privé ou privé-privé, permettent l'émergence et la maturation de projets d'excellence. Les exemples présentés précédemment, notamment pour la mise au point des vaccins pour lutter contre la FCO et la maladie de Schmallenberg, sont une belle illustration des bénéfices de l'innovation ouverte et du travail en réseau.

Des plates-formes et réseaux collaboratifs

En mai 2007, le Ministère en charge de l'agriculture prend l'initiative de créer le RFSA (Réseau Français pour la Santé Animale). Miroir de la plateforme européenne pour une santé animale globale, le RFSA fédère l'ensemble des acteurs du domaine de la santé animale. Si l'industrie du médicament et réactif vétérinaires, par l'intermédiaire de son syndicat, le SIMV, est engagée dans le RFSA, comme cela a été illustré précédemment, d'autres initiatives de plateformes sont à mentionner, dans lesquelles le SIMV met en réseau la recherche publique et ses adhérents :

- l'Institut Carnot en santé animale (ICSA) est le réseau d'excellence scientifique pour faciliter et promouvoir la recherche dans les entreprises du domaine de la santé animale. Premier Institut Carnot en santé animale, il a obtenu son label par le Ministère de la recherche et de l'enseignement supérieur en avril 2011 ;
- la fondation Hippolia, créée en août 2011, se consacre à la recherche scientifique dans le domaine de la santé et de la performance équine. Elle favorise la collaboration entre les entreprises, les organismes de recherche et les centres de formation pour faire émerger des projets innovants qui aboutiront à de nouveaux produits.
- l'Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS) est la première alliance nationale au monde fédérant l'ensemble des acteurs des industries de santé (médicaments humains et vétérinaires, diagnostics, dispositifs médicaux, biotechnologies, ...) en recherche et innovation ;
- le domaine de valorisation stratégique (DVS) « Innovation en Vaccinologie » du Consortium de Valorisation (CVT) d'Aviesan (DVS vaccin) a pour objectif de simplifier les contraintes liées au développement et à la réglementation spécifiques à la réalisation des vaccins. Par ses actions, le DVS ambitionne de renforcer la visibilité française en vaccinologie. Il est coordonné par Inserm Transfert et l'Institut Pasteur.

Des initiatives concrètes

L'industrie du médicament et réactif vétérinaires, par l'intermédiaire de son syndicat, le SIMV, est pilote de la mesure 15 du

(4) Fabienne COURNARIE : Syndicat de l'Industrie du Médicament et réactif Vétérinaires

plan EcoAntibio : « promouvoir la recherche dans le domaine de l'immunité et de l'utilisation de vaccins ou d'autovaccins ».

Un des objectifs de cette mesure est de promouvoir la recherche afin de favoriser la mise sur le marché de nouveaux vaccins mais aussi de développer l'usage préventif des vaccins existants en alternative aux traitements antibiotiques, quand cette option est possible (infections bactériennes), y compris pour les marchés de faible rentabilité économique.

Ainsi, quatre initiatives concrètes sont à souligner pour favoriser la collaboration entre la recherche académique et industrielle et notamment pour mettre en œuvre cette mesure 15 du plan EcoAntibio :

- les rencontres internationales de recherche : organisées par ARIIS, l'édition 2011 a été consacrée à l'infectiologie. Cinq entreprises du médicament vétérinaire ont participé et ont, pour certaines, signé des contrats de développement dans les mois qui ont suivi ;
- la journée « Innovation en antibiothérapie et stratégies alternatives » organisée par ARIIS sous l'impulsion du SIMV, le 15 novembre 2013 : des entreprises du médicament vétérinaire sont à nouveau venues rencontrer des équipes de recherche publique et des sociétés de biotechnologie ;
- la journée VacInnov Day organisée par le DVS « Innovation en Vaccinologie », le mardi 25 novembre 2014 : ce DVS et le SIMV sont devenus partenaires pour faciliter le rapprochement des nombreux et très divers acteurs de ce domaine thérapeutique et prophylactique, aux applications multiples. De plus, en s'appuyant sur le réseau CoReVac (Consortium de Recherche en Vaccinologie) et sur Inserm Transfert, il permet de répertorier les brevets à ce jour disponibles en France dans le domaine de la vaccinologie. Le SIMV grâce à son partenariat avec le DVS s'implique dans le réseau CoReVac pour l'innovation en vaccinologie ;
- les premières rencontres de recherche en santé animale organisées par le SIMV les 2 et 3 décembre 2014 à Lille, première convention d'affaires européenne dédiée à la santé animale et au transfert de connaissances et compétences entre médecine vétérinaire et humaine : cette convention a vu le jour grâce à l'implication de huit partenaires et huit autres organismes de soutien, parmi les principaux acteurs de la recherche partenariale française. À noter la forte participation industrielle de 14 adhérents du SIMV et de 24 sociétés de biotechnologie. De plus, 160 projets de chercheurs académiques ont été identifiés par les organismes participants, parmi lesquels 55 concernent le domaine de la vaccinologie.

Au-delà de ces diverses rencontres, cette articulation de l'ensemble des acteurs vise à adresser les enjeux actuels et futurs en matière de recherche et d'innovation, d'économie et de santé publique dans une approche globale « One Health ».

Nous ne sommes qu'au début de l'ère de l'open innovation, comme en témoigne les différentes initiatives, dont le nombre ne cesse d'augmenter. De nombreuses autres collaborations verront le jour dans un futur proche, avec l'objectif de faire émerger les innovations de demain.

CONCLUSION ⁽¹⁾

La mise en place d'une vaccination face à une maladie vectorielle dépend du caractère épidémiologique de l'infection. Lors d'une maladie enzootique, l'industriel entre souvent dans un processus de mise au point qui demande au minimum huit à 10 ans, (voire plus comme pour la leishmaniose), selon la technologie vaccinale utilisée. Lors d'une maladie épizootique, on peut également avoir des différences selon le caractère émergent ou ré-émergent de l'infection.

L'investissement d'un laboratoire pharmaceutique dans la réalisation d'un vaccin contre une maladie vectorielle constitue souvent un véritable défi, ceci pour plusieurs raisons. Dans le cadre d'une maladie enzootique, à caractère chronique (leishmaniose), des critères comme l'évolution de la population sensible et le coût de la vaccination par rapport à d'autres méthodes de lutte (thérapeutique curative, lutte antivectorielle) doivent être pris en considération. Dans le cas de maladies à évolution épizootique connues (FCO) ou nouvelles (maladie de Schmallenberg), le retour sur investissement pour un laboratoire fabriquant un vaccin dépend des paramètres suivants :

- la connaissance ou non de l'épidémiologie, de la pathogénie et de l'immunologie de l'infection ;
- l'impact technico-économique de la maladie ;
- la politique vaccinale décidée ou non par les pouvoirs publics ;
- l'éradication dans un délai plus ou moins court de l'infection émergente ou ré-émergente,
- la priorité, au sein d'une entreprise du médicament vétérinaire, d'un projet de vaccin pour lutter contre une maladie vectorielle émergente, au détriment d'autres projets de recherche-développement alors retardés en fonction de cette urgence.

Enfin, l'expansion de maladies vectorielles à l'échelle européenne comme ce fut le cas pour la maladie de Schmallenberg, voire mondiale pour la FCO, conforte la décision des laboratoires pharmaceutiques à s'engager dans la réalisation de vaccins compétents.

L'expérience des dernières années, acquise dans la lutte contre les maladies vectorielles, souligne la progression croissante des interactions entre les différents acteurs de la production et de la santé animale, à travers notamment le RFSA, pour la mise en commun de connaissances et travaux, afin d'optimiser la réactivité nécessaire permettant de faire face à ces dangers sanitaires.

(1) Bertrand RIDREMONT : MSD Santé Animale

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. Recherche d'insecticides potentiellement utilisables en lutte antivectorielle. Avis de l'Anses, saisine n° 2012-SA-0028. Rapport d'expertise collective, édition scientifique 2011.
- Anses. Evaluation des risques liés à la diffusion du virus Schmallenberg en France : bilan et perspectives. Avis de l'Anses, saisine n° 2013-SA-0047. Rapport d'expertise collective, édition scientifique 2014
- Bréard E, Belbis G, Hamers C, Moulin V, Lilin T, Moreau F *et al.* Evaluation of humoral response and protective efficacy of two inactivated vaccines against bluetongue virus after vaccination of goats. *Vaccine* 2011; 29(13), 2495-502.
- Bronner A, Morignat E, Calavas D. Analyse de l'impact du virus Schmallenberg sur la proportion d'éleveurs de bovins déclarant des avortements au cours du 2^{ème} semestre 2011, en comparaison avec le 2^{ème} semestre 2010. Plateforme ESA 2012.
- [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.plateforme-esa.fr/images/documents/final-avortements.pdf>>
- Charbonnier G & Launois M. La Fièvre Catarrhale Ovine. Collection Les savoirs partagés. Montpellier : CIRAD-SAVOIRS ; 2009, 84 pages, pp.6-17.
- Collin E. Dans quels cas vacciner contre le virus de Schmallenberg ? Bulletin des GTV Décembre 2013-Janvier 2014 ; 72 : 11-2.
- DGAL. Schmallenberg virus : situation épidémiologique en France. Note d'information N°6, 16 février 2012a.
- DGAL. Surveillance du virus Schmallenberg (SBV) en période hivernale 2011/2012 – évolution du dispositif. Note de service DGAL/SDSPA/N2012-8044 du 23 février 2012.2012b.
- Dominguez M, Gache K, Fediaevsky A, Touratier A, Hendrikx P, Calavas D. Surveillance de la fièvre catarrhale ovine en 2012 : recouvrement du statut indemne en France continentale. Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation, Spécial MRE, 2013 ; 59 : 41-4.
- Eschbaumer M. Efficacy of three inactivated vaccines against bluetongue virus serotype 8 in sheep. *Vaccine* 2009; 31: 4169-75.
- Gache K, Dominguez M, Pelletier C, Petit E, Calavas D, Hendrikx P, Touratier A. Schmallenberg virus : a seroprevalence survey in cattle and sheep, France, winter 2011-2012. *The Veterinary Record* 2013; 173(6): 141.
- Hamers C. Use of inactivated bluetongue virus serotype 8 vaccine against virulent challenge in sheep and cattle. *The Veterinary Record* 2009; 165: 369-73.
- Journal Officiel de la République Française, N°0187, page 13832, texte n°112, 13 août 2013.
- Lemesre JL, Holzmüller P, Gonçalves RB, Bourdoiseau G, Hugnet C, Cavaleyra M, Papierok G. Long-lasting protection against canine visceral leishmaniasis using liESAp-MDP vaccine in endemic areas of France: double-blind randomised efficacy field trial. *Vaccine* 2007; 25(21): 4223-34.
- Martin V, Vouloukakis I, Moreno J, McGahie D, Guegen S, Cuisinier AM. The protective immune response produced in dogs after primary vaccination with the LiESP/QA-21 vaccine (Canileish®) remains effective against an experimental challenge one year later. *Vet Res.* 2014; 45: 69. doi: 10.1186/1297-9716-45-69.
- Moreno J, Vouldoukis I, Martin V, McGahie D, Cuisinier AM, Guegen S. Use of a LiESP/QA-21 vaccine (Canileish®) stimulates an appropriate Th1-Dominated Cell-mediated immune response in dogs. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(6): e1683. doi: 10.1371/journal.pntd.0001683.
- Moreno J, Vouldoukis I, Schreiber P, Martin V, McGahie D, Guegen S, Cuisinier AM. Primary vaccination with the LiESP/QA-21 vaccine (Canileish®) produces a cell-mediated immune response which is still present 1 year later. *Vet Immunol Immunopathol. Vet Immunol Immunopathol.* 2014; 158(3-4): 199-207. doi: 10.1016/j.vetimm.2014.01.011.
- Moulin V, Goovaerts D, de Smit H. Development of a vaccine that protects sheep and cattle against challenge with Schmallenberg virus, a novel Orthobunyavirus recently found in Europe. In Proceedings of the 6th Annual Meeting EPIZONE "Schmallenberg Virus", 15th June 2012; Brighton UK.
- Oliva G, Nieto J, Manzillo VF, Capiello S, Fiorentino E, DiMuccio T *et al.* A randomised, double-blind, controlled efficacy trial of the LiESP/QA21 vaccine in naive dogs exposed to two Leishmania infantum transmission seasons. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(10): e3213. doi: 10.1371/journal.pntd.0003213. eCollection 2014.
- Rodhain F. Emergence de maladies à transmission vectorielle. *Epidémiol et santé anim.* 2003 ; 43 : 33-49.
- Savini G. Vaccines against bluetongue in Europe. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 2008; 31: 101-20.
- Tran A, Biteau-Coroller F, Guis H, Roger F. Modélisation des maladies vectorielles. *Epidémiol et santé anim.* 2005 ; 47 : 35-51.
- Zientara S. Un exemple de réponse aux épidémies : impact de deux crises sanitaires (émergences des virus de la fièvre catarrhale ovine et Schmallenberg) sur un laboratoire de recherche et de référence. *Euro Référence, Les cahiers de la Référence, Anses* 2012 ; 8 : 4-5.
- Zientara S, Vitour D, Lecollinet S. Prévention vaccinale de deux maladies émergentes à vecteur : la fièvre catarrhale ovine et l'infection à virus West Nile. *Bull Acad Nat Méd.* 2012 ; 196(3) : 591-602.